

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

159

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

BLONDÉ André, Louis, Emile

Né le 5 Septembre 1907, à Paris.

L'ÉPREUVE A L'ACIDE HIPPURIQUE

TECHNIQUE ET RÉSULTATS

Président : M. AUBERTIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

BLONDÉ André, Louis, Emile

Né le 5 Septembre 1907, à Paris.

**L'ÉPREUVE A L'ACIDE
HIPPIURIQUE**

TECHNIQUE ET RÉSULTATS

Président : M. AUBERTIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0067

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
LAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
RULE		BROCQ	
ATHALA		CADENAT	
HABROL		FEY	
HEVALLIER ..		GATELLIER	
ONZELOT		de GAUDART ..	
UVOIR		d'ALLAINES ..	
ASTINEL		LEVEUF	
AROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
IAN		MOURE	
OREAU		QUENU	
EZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agrége	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU

Professeur de clinique urologique à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

*En souvenir de ma modeste
collaboration à son service mo-
dèle.*

*En hommage de respectueuse
gratitude pour la libre disposi-
tion de son laboratoire pour
mes recherches personnelles.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOMMELET

Professeur de chimie organique de la Faculté de Pharmacie
de Paris

Pharmacien des Hôpitaux

Avec l'expression de ma reconnaissance pour avoir accepté ma collaboration à ses travaux de synthèse organique pendant de longues années.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAROLI

Médecin des Hôpitaux

*Que les hasards de la guerre
1939-1940 avaient amené dans le
même site champêtre du nord-
est de la France et qui m'enga-
gea le premier à étudier cette
question.*

A MESSIEURS LES PROFESSEURS BINET.

CHABROL.

FIESSINGER.

HARVIER.

LOEPER.

ET MESSIEURS LES DOCTEURS BERGERET.

CAROLI.

NICAUD.

PARAF.

Qui ont bien voulu me permettre d'effectuer l'épreuve hippurique sur certains malades hépatiques de leur service.

L'ÉPREUVE A L'ACIDE HIPPURIQUE

TECHNIQUE ET RÉSULTATS

INTRODUCTION

L'exploration fonctionnelle du foie au moyen du benzoate de soude est employée en clinique depuis les travaux de l'américain A. QUICK sous le nom d'épreuve ou de test de QUICK, la méthode consiste à évaluer la quantité d'acide hippurique éliminée dans les urines en 4 heures après absorption d'une dose de benzoate de soude jugée supérieure à la capacité maximum de synthèse de l'acide hippurique par l'organisme, le chiffre obtenu serait d'autant plus faible que le trouble du fonctionnement hépatique est important.

Cette méthode simple, rapide, sensible, jouit d'une grande faveur aux Etats-Unis, à en juger par le nombre des publications de ces dernières années, qui la citent et la louent.

En France, le test de QUICK n'est pas couramment employé malgré quelques travaux d'auteurs Bordelais en 1936 et du Professeur N. FIESSINGER en 1939.

On lui préfère l'épreuve de la galactosurie provo-

quée, depuis que le Professeur N. FIESSINGER en collaboration avec THIÉBAUT et DERYCX a substitué au calcul des quantités horaires éliminées, la notion des concentrations urinaires échelonnées sur des laps de temps fixés.

Je me suis proposé dans ce travail d'appliquer les mêmes données à l'épreuve de l'hippuricurie provoquée, calculant dans chaque cas examiné la concentration horaire de l'urine en acide hippurique.

On conçoit aisément combien la comparaison entre hippuricurie et galactosurie provoquées peut être fructueuse puisque le plus souvent dans les affections hépatiques les courbes d'élimination varient en sens inverse, aux chiffres élevés de galactose correspondent les chiffres les plus bas d'acide hippurique et réciproquement.

Il y a là deux méthodes « croisées », quoique reposant sur des bases physiologiques différentes, et explorant sans doute des fonctions non identiques.

Ce travail comprend donc :

1°) Un court rappel de la base physiologique de la méthode avec les critiques qu'on lui oppose.

2°) Un exposé de l'épreuve de QUICK avec ses avantages et ses inconvénients, et des résultats de son application à la clinique tant en Amérique qu'en France.

3°) L'étude des techniques de dosage de QUICK et leur critique.

4°) La mise au point d'une technique précise de dosage de l'acide hippurique dans l'urine.

5°) L'application de cette dernière technique à quelques cas cliniques avec un essai d'interprétation des résultats obtenus.

BASE PHYSIOLOGIQUE DE LA METHODE ET SA CRITIQUE

Ce chapitre n'est qu'un court rappel de la base physiologique de la méthode telle qu'elle se trouve exposée dans les travaux de QUICK et dans les publications Françaises suivantes.

Article de DUPERIE DERVILLÉE et DUBARRY en 1936 (9).

Article des mêmes auteurs au Congrès International de l'insuffisance hépatique 1937 (10) article de FIESSINGER et MIGNOLI 1939 (11).

Il n'est pas question d'émettre une idée personnelle sur le siège exact et le mécanisme d'une fonction de l'organisme qui reste bien peu connue malgré les nombreux travaux de ces dernières années.

Avant le travail initial de QUICK en 1931, FRIEDMANN et TACHAU (1) en 1911 ont les premiers montré que chez le lapin la formation de l'acide hippurique a lieu habituellement dans le foie. Ce résultat était absolument contradictoire des travaux bien antérieurs de BUNGE et SCHMIEDEBERG (2) en 1876 qui, ayant prouvé que chez le chien la synthèse de l'acide hip-

purique se faisait dans le rein, avaient conclu qu'il en était de même chez l'homme et tous les animaux.

Les deux thèses du rôle prédominant du foie ou du rein s'opposent plus ou moins depuis ce temps.

LACKNER, LAWSON et MORSE (3) en 1918 constatent que la sécrétion d'acide hippurique varie avec l'état du foie chez des chiens recevant de l'hydrazine. KINGSBURY et SWANSON (4) en 1921 trouvent une formation d'acide hippurique normale sur des malades atteints d'affections rénales. Tandis que pour SNAPPER et GRUMBAUM (5) en 1924, chez ces mêmes malades, si la synthèse hippurique continue, il y a surtout rétention dans le sang au même titre que les autres produits azotés.

BRYAN en 1925 (6) montre le premier que la quantité d'acide hippurique formé varie dans les affections du foie.

Le problème est abordé dans ses moindres détails par QUICK à partir de son premier travail de 1931 (7) et (8) jusqu'à nos jours.

D'après ses expériences, en l'absence d'apport de glyocolle exogène la quantité d'acide hippurique excrétée par heure sur un même sujet est constante malgré l'augmentation de la dose d'acide benzoïque absorbée; elle augmente au contraire par ingestion de glyocolle.

Cela prouverait bien que la quantité d'acide hippurique synthétisée dépend essentiellement de la vitesse avec laquelle l'organisme fournit le glyocolle, celui-ci se formant dans le foie dont on sait le rôle essentiel dans la synthèse des acides aminés.

D'où la conclusion logique de QUICK : la quantité d'acide hippurique éliminée s'abaisse proportionnellement à l'importance de l'altération hépatique.

Malheureusement les études ultérieures ont montré que le mécanisme de synthèse de l'acide hippurique est beaucoup plus complexe.

La conjugaison glyocolle-acide benzoïque ne peut s'effectuer qu'en présence d'une enzyme, l'hippuricase.

Mais alors se pose le problème du siège exact de cette enzyme et partant, du lieu de conjugaison. Chez le chien, elle se trouve au niveau des reins, ce qui justifie, que de nombreux auteurs penchent plutôt vers l'idée de l'origine rénale de l'acide hippurique tels, VIOLLE, KINGSBURY (cet auteur a même proposé l'épreuve de QUICK comme test rénal) BIGNAMI et Justin BEZANÇON dans son livre « Fonctions internes du rein » en 1936.

Cependant les expériences de perfusion de FRIEDMANN et TACHAU, chez le lapin, de SNAPPER, de GRUMBAUM et NENBERG chez les herbivores semblent mon-

trer l'existence également d'une hippuricase hépatique.

Il en serait de même chez l'homme d'après les travaux récents.

Aussi la conclusion de l'article de Monsieur le Professeur FIESSINGER en 1939 (10) tient-elle compte de tous ces facteurs pour expliquer la diminution de formation de l'acide hippurique urinaire dans l'insuffisance hépatique.

« Il y aurait 3 causes d'importance différente :

1°) L'incapacité pour le foie de fixer l'acide benzoïque pendant la traversée sanguine.

2°) Le déficit important des réserves de glycocolle dans la grande insuffisance hépatique.

3°) L'absence d'hippuricase hépatique ou l'existence d'une cause qui en empêche l'action.

Dans la majorité des cas, la diminution relèverait de cette dernière cause ».

Il faut donc conclure que la plus grosse critique imputable à l'épreuve de QUICK reste notre insuffisance de connaissances quant au mécanisme et au siège de la synthèse hippurique et en particulier à l'appréciation de la part respective du rein et du foie.

Cependant le rôle du rein apparaît plutôt réduit puisque tous les auteurs s'accordent à trouver une éli-

mination hippurique normale dans les néphrites albuminuriques et même dans les néphrites azotémiques tant que la rétention urémique n'est pas intense.

Au contraire, le rôle du foie semble primordial, sinon unique, à en juger par la constante diminution de cette même élimination hippurique au cours des affections hépatiques.

EPREUVE DE QUICK ET SON UTILISATION EN CLINIQUE

Tous les auteurs qui pratiquent l'épreuve de l'hippuricurie provoquée se conforment aux données de QUICK de 1933 (7).

5 grammes 9 de benzoate de soude dissous dans 30 centimètres cubes d'eau sont administrés 1 heure après un petit déjeuner consistant en café et toast. On donne ensuite 1/2 verre d'eau. Immédiatement après, le sujet vide sa vessie, et on recueille ensuite l'urine toutes les heures pendant 4 heures; on dose l'acide hippurique dans chaque échantillon selon la technique de QUICK décrite dans le chapitre suivant.

Les chiffres normaux cités par l'auteur américain sont de 3 grammes à 3 grammes 50 d'élimination totale en 4 heures évaluée en acide benzoïque, avec des quantités horaires de 1 gramme ou plus dès la deuxième ou troisième heure.

APPLICATION A L'ÉTUDE DES AFFECTIONS HÉPATIQUES.

A partir de 1933 QUICK fait paraître de nombreux articles relatant les résultats de son test appliqué à la clinique.

Il signale dès 1933 une diminution d'excrétion d'acide hippurique dans l'ictère catarrhal, l'ictère par rétention de durée relativement modérée, la cirrhose syphilitique tandis que cholécystites et cirrhoses portales donnent des chiffres normaux.

En 1936 (12) et 1937 (13) il insiste sur la valeur clinique de son test appliqué à de nombreux cas d'affections hépatiques, cette épreuve simple, facile à pratiquer, sans danger, ne présente que rarement le petit inconvénient de causer des nausées ou même des vomissements après l'ingestion du benzoate de soude.

Pour QUICK, l'abaissement de la dose totale éliminée en 4 heures est bien proportionnelle à l'importance de l'altération hépatique; le test peut également servir de guide et de facteur de pronostic dans les affections hépatiques relevant de la chirurgie. QUICK note également qu'en cas de troubles rénaux, la méthode n'a de valeur que si le chiffre d'urée sanguine est normal.

Depuis ces résultats, de nombreux auteurs américains ont expérimenté à leur tour le test de QUICK.

VACCARO en 1935 (14) publie l'observation de 44 cas d'affections hépatiques dont 27 à diagnostic confirmé à l'intervention ou l'autopsie, il trouve un accord « surprenant » entre les résultats du test et ses observations.

SNELL et PLUNKETT en 1935 (15) font une étude comparée de l'élimination hippurique avec les autres méthodes d'exploration fonctionnelle du foie; la méthode leur semble bien renseigner sur l'état du parenchyme hépatique, ses résultats sont peu comparables à ceux des galactosuries provoquées, mais concordent avec l'étude de la bilirubine du sérum.

KOHLSTEADT et HELMER en 1936 (16) obtiennent des résultats identiques et découvrent même des troubles de l'hippuricurie dans des cas où l'on ne pouvait soupçonner de lésion hépatique.

YARDUMIAN K. et ROSENTHAL en 1937 (17) étudient 68 cas de troubles hépatiques ou biliaires, ils concluent à une certaine valeur du test pour le diagnostic différentiel entre ictère par hépatite et ictère par obstruction.

BOYCE et Mac FETRIDGE en 1938 (18) étudient les avantages et inconvénients des différentes méthodes d'exploration fonctionnelle du foie et en particulier celle de QUICK dans 86 cas; ils discutent les variations des valeurs obtenues après un traitement préopératoire, après l'intervention, la relation entre la durée de cette baisse et la thérapeutique glucosée.

Dans un second mémoire (19) ils font une étude du test de QUICK, épreuve fonctionnelle hépatique en tant qu'élément d'appréciation du risque chirurgical,

ils constatent une baisse post opératoire et discutent ses causes possibles chez des sujets présumés normaux soumis à des interventions bénignes mais avec anesthésie.

Les résultats sont également discutés dans des cas d'occlusion intestinale, affections spléniques, cancer du rectum, brûlures.

QUICK en 1938 (20) présente une variante de son test; le benzoate de soude est injecté intra veineux à la dose de 1 gr. 77 dans 20 cc. d'eau d'une part afin d'éviter les vomissements possibles après absorption buccale et d'autre part simplifier la méthode, il suffit de recueillir les urines au bout d'une heure, la quantité éliminée pendant ce temps chez un sujet normal est de 0 gr. 7 à 0 gr. 95 évaluée en acide benzoïque. 1 gr. d'acide Hippurique ou 0 gr. 7 d'acide benzoïque est le chiffre considéré comme le maximum normal, une baisse d'élimination en cette première heure est proportionnelle à l'importance du dommage hépatique. L'auteur insiste sur le fait qu'il est nécessaire de se limiter aux urines d'une heure, le chiffre total éliminé en 2 heures proposé par LIPSCHUTZ est souvent normal par élimination accentuée la deuxième heure.

En 1939 (21) des auteurs américains soulèvent la question de la toxicité du benzoate pour le parenchyme hépatique, toxicité qui devrait naturellement faire reje-

ter l'épreuve fonctionnelle. Mais QUICK répond n'avoir jamais constaté aucun effet direct ou indirect sur l'état hépatique, même dans les cas où l'insuffisance hépatique était considérable, le seul inconvénient reste une fréquente légère irritation gastrique de peu de durée.

Le test de QUICK sert encore en 1939 à E. SHORR, F.-H. ROBINSON et G. PAPANICOLAON (22) pour étudier l'effet du stilbestrol oestrogène synthétique sur la fonction hépatique.

FRANKLIN W. WHITE, E. DEUTSCH et S. MADDOCK étudient en novembre 1939 (23) les diverses méthodes d'exploration fonctionnelle du foie et publient en Janvier 1940 (24) les résultats comparatifs effectués en clinique, en particulier avec le test de l'acide hippurique.

Il est intéressant de développer quelque peu leurs conclusions, elles renseignent exactement sur la valeur générale attribuée au test de QUICK par les auteurs américains : pour ces auteurs, le test présente l'avantage d'être simple, relativement spécifique, utilisable chez les ictériques, ses résultats rendent bien compte ordinairement de l'importance du dommage hépatique, que celui-ci soit évalué par l'évolution clinique ou par les lésions trouvées par biopsie ou nécropsie. Le test à l'acide hippurique est donc « d'un

grand secours » dans le pronostic des hépatites aiguës aussi bien que pour les cirrhoses et affections vésiculaires puisqu'il donne invariablement des résultats faibles dans les cas sévères et mortels.

Il est nettement plus sensible que le taux du cholestérol estérifié.

Il permet d'évaluer l'importance d'une insuffisance hépatique chronique, de découvrir une altération hépatique résiduelle après ictère catarrhal car cette exploration ne revient à la normale que bien après les autres.

Ce test renseigne également quant au risque opératoire en cas d'intervention nécessaire, mais il n'est évidemment d'aucune utilité dans le diagnostic différentiel entre ictère par hépatite ou par rétention puisque ses résultats sont toujours abaissés dans toutes les affections hépatiques.

La méthode n'a de valeur que si l'azotémie est normale et s'il n'y a pas de cause de grande déshydratation tels vomissements, diarrhée.

A noter que l'on a pu dire que dans l'ensemble si l'absorption de benzoate de soude détermine une oligurie, le pronostic est défavorable, si elle produit une diurèse l'avenir est infiniment meilleur.

En France, l'épreuve de QUICK a été étudiée en 1936 à Bordeaux par DUPÉRIÉ DERVILLÉE DUBARRY

(9) et les résultats mentionnés dans la thèse de CHAM-FRAULT 1935 (25) et un compte rendu du Congrès International de Vichy 1937 (19). Après avoir discuté sur la base de la méthode, ces auteurs sont les premiers et les seuls à avoir montré qu'à côté de la quantité globale d'acide hippurique éliminée et de la quantité horaire il y a intérêt à calculer les concentrations horaires et avoir la notion de précocité ou retard de l'émission d'urines à concentrations les plus élevées.

Ils donnent les résultats suivants : un sujet normal élimine en 4 heures une quantité évaluée en acide benzoïque supérieure à 2 gr. 50, la concentration horaire maximum étant forte, généralement supérieure à 3 p. 100 en acide hippurique, et dans les premières heures.

Chez les petits hépatiques, la quantité totale éliminée est normale mais la concentration reste faible, avec maximum dans les 2 dernières heures. Avec les hépatiques notoires, l'élimination totale est diminuée, les concentrations sont basses à maximum tardif.

Une insuffisance rénale faible ne trouble pas l'épreuve; en cas de rétention des corps azotés, au contraire, l'acide hippurique ne fait pas exception à cette rétention.

Enfin ces auteurs expliquent les discordances avec les autres épreuves hépatiques par l'intervention de deux facteurs extra hépatiques : le barrage rénal qui

peut retenir l'acide hippurique dans le sang, le barrage pylorique par lésion organique ou trouble spasmodique qui, retenant le galactose fait penser à un fonctionnement hépatique normal tandis que la rétention du benzoate de soude aboutit à la conclusion inverse d'altération hépatique marquée.

Nous avons vu précédemment les conclusions du Professeur N. FIESSINGER en 1939 sur le mécanisme de la conjugaison glycocolle acide benzoïque. L'expérimentation clinique lui a donné des chiffres variables évalués en acide benzoïque de 2 à 3 gr. 50 chez les sujets normaux, de 1,57 à 2,13 pour les ictères catarrhaux bénins; dans les cirrhoses compensées l'abaissement atteint 1,26 et 0,76 ; pour les cirrhoses décompensées il va plus loin 0,61 et même 0,31. Elimination normale dans les néphrites albuminuriques sans azotémie et dans un goître avec légère thyroïdite.

Pour le Professeur N. FIESSINGER, la méthode explore l'état du fond hépatique, tandis que la galactosurie renseigne sur l'état superficiel du parenchyme hépatique.

FOIE ET THYROÏDE.

Les auteurs américains insistent depuis 1938 sur les relations communément ignorées qui unissent foie et thyroïde.

BOYCE et Mac FETRIDGE en septembre 1938 (26) font l'historique des rapports foie-thyroïde et rappellent les résultats des explorations hépatiques diverses dans les troubles thyroïdiens, en particulier les galactosuries anormales signalées par ALTHAUSEN et WEVER en 1937 (27). Ils étudient le degré d'insuffisance hépatique à l'aide du test de QUICK et montrent qu'il est en relation avec la sévérité du trouble toxique indiqué par le métabolisme basal d'où l'idée de faire du sérum glucosé intra veineux après intervention sur goître. Cette pratique semble diminuer le pourcentage de décès.

Mais c'est surtout BARTELS (28) (29) (30) qui étudie systématiquement la fonction hépatique à l'aide de l'épreuve de QUICK dans de nombreuses hyperthyroïdies (148 cas); le test est effectué à l'admission, après traitement préopératoire, après l'intervention et parfois 3 mois après, toujours comparativement au métabolisme de base. Il semble bien qu'il existe une relation entre taux du métabolisme et excrétion de l'acide hippurique, à chaque abaissement du taux de ce métabolisme anormal correspond une élévation de la quantité d'acide hippurique excrétée.

L'abaissement de l'hippuricurie n'est pas en rapport avec la durée de l'hyperthyroïdie mais plutôt avec son importance.

D'où la conclusion : l'excrétion hippurique semble bien indiquer une atteinte hépatique due à la persistance de la diète hydrocarbonée.

Ces résultats n'ont pas été étudiés en France.

TECHNIQUES DE DOSAGE DE QUICK LEURS DEFAUTS

QUICK a décrit en 1933 deux techniques de dosage de l'acide hippurique dans l'urine.

Une première méthode serait précise, on en trouve la description en France dans la thèse de CHAMFRAULT Bordeaux 1935.

Elle nécessite un appareil à extraction continue à l'éther, l'acide hippurique extrait est hydrolysé par l'acide chlorhydrique et le dosage du glycolle formé est effectué par la méthode classique au formol. Ce n'est pas là une méthode clinique, aucun auteur ne l'a employée.

Les chiffres cités dans toutes les publications Américaines et Françaises traitant de la question ont été obtenus avec la méthode suivante :

Méthode « clinique » de QUICK.

« On mesure le volume d'urine émise, on transvase dans un petit becher et on acidifie par l'acide chlorhydrique concentré jusqu'au virage du rouge

Congo : un centimètre cube d'acide suffit généralement. On agite vigoureusement jusqu'à précipitation apparente de l'acide hippurique et on abandonne une heure à la température du laboratoire. On filtre sur un petit Buchner, le précipité est lavé avec un peu d'eau froide et on laisse sécher à l'air. On peut soit peser soit titrer avec de la soude 0,2 N en présence de phénol-phtaléine comme indicateur. Pour obtenir l'acide hippurique total, il faut ajouter la quantité restant en solution, 100 cm³ d'urine dissolvent 0 gr. 33 d'acide hippurique. Si un échantillon d'urine dépasse 125 cm³ il faut l'acidifier légèrement à l'acide acétique et concentrer au bain marie jusqu'à un volume de 50 cm³ avant de précipiter l'acide hippurique. On exprime le résultat en acide benzoïque en multipliant le chiffre corrigé d'acide hippurique par le facteur 0,68 ».

Tous les auteurs ont adopté cette technique sans chercher à la vérifier.

Défauts de cette technique.

1°) L'évaporation au bain marie des échantillons dépassant 125 cm³ est une opération singulièrement longue et peu pratique. DUPÉRIÉ DERVILLÉE et CHAMFRAULT y ont d'ailleurs renoncé; ils effectuent le dosage sur 40 ou 50 cm³ et en tiennent compte pour le résultat total.

2°) Le virage au rouge congo est un mauvais critérium quant à la dose suffisante d'acide chlorhydrique concentré car l'acide hippurique lui-même, cristallisé ou en solution aqueuse, (si diluée soit elle puisque la solubilité dans l'eau distillée est de 1 pour 600) font virer au violet le rouge congo.

Pour avoir une acidité suffisante, il faut un virage intense du papier au rouge Congo.

3°) La précipitation de l'acide hippurique est très lente, elle ne commence souvent qu'en frottant le récipient avec la pointe de l'agitateur surtout en cas de doses faibles. Fréquemment elle n'est pas terminée au bout d'une heure; mais venons aux *inconvénients majeurs*.

4°) Certains échantillons horaires d'urines contiennent très peu d'acide hippurique chez les hépatiques de telle sorte que la quantité dosée est très faible. Si on effectue le dosage par la méthode pondérale, on peut se demander parfois si la faible augmentation de poids d'un filtre qui a reçu de l'urine, et a été peu lavé à l'eau froide est bien due à la présence d'une très faible quantité d'acide hippurique. Si on préfère la méthode volumétrique, est-on jamais certain que la légère acidité résiduelle du filtre n'est pas due à de l'acide chlorhydrique retenu par le papier ?

D'autre part la correction due à la solubilité de

l'acide hippurique est très supérieure à la quantité dosée.

Prenons un exemple : supposons que l'on trouve 0 gr. 05 d'acide hippurique par dosage avec un volume de 100 cc. La correction est de 0 gr. 33 soit plus de six fois la quantité dosée et la quantité totale d'acide hippurique est de $0,05 + 0,33 = 0$ gr. 38 dans l'échantillon étudié.

Si dans ce même échantillon, le dosage donne un chiffre nul, il est impossible d'affirmer s'il y a ou non de l'acide hippurique en quantité inférieure à 0 gr. 33, il serait nécessaire de concentrer à nouveau et faire un autre dosage.

Il est donc impossible d'effectuer des dosages lorsque l'urine contient l'acide hippurique à un taux inférieur à 0,33 pour 100 soit 3 pour 1000 environ.

5°) Enfin j'arrive au défaut principal de la méthode de QUICK. Pour cet auteur, la solubilité de l'acide hippurique dans l'urine, est de 0 gr. 33 pour 100 cc. à 15°. Ce chiffre est manifestement très au-dessous de la vérité lorsqu'on essaie de dissoudre de l'acide hippurique pur dans l'urine. Ceci sera étudié en détail dans le chapitre suivant pour la mise au point d'une technique exacte.

Nouvelle technique de dosage de QUICK 1938.

Nous avons vu précédemment que QUICK en 1938 a décrit une variante de son épreuve avec injection intra veineuse du benzoate de soude. A cette occasion il effectue le dosage de l'acide hippurique d'une façon un peu différente.

« La quantité d'urine est soigneusement mesurée et on ajoute du sulfate d'ammoniaque solide dans la proportion de 5 gr. pour 10 cc. d'urine. Quand le sel est dissous, l'urine est soit filtrée, soit centrifugée s'il y a un dépôt. On ajoute de l'acide chlorhydrique concentré suffisamment pour rendre l'urine nettement acide au rouge Congo ou au bleu de Thymol — Généralement 1 cc. d'acide est suffisant mais il est absolument nécessaire de le contrôler avec un papier indicateur. La solution est vigoureusement agitée jusqu'à ce que la précipitation de l'acide hippurique soit complète. Après 30 minutes, la partie cristallisée est filtrée, lavée avec une petite quantité d'eau froide et desséchée. Avec un papier filtre de 4,5 cm. de diamètre, l'acide hippurique peut-être pesé sans être enlevé du papier filtre, un autre filtre de mêmes dimensions étant utilisé comme contrepoids. Au poids d'acide hippurique trouvé il convient d'ajouter la quantité restant en solution. A peu près 0 gr. 10 d'acide hippuri-

que reste dissous dans 100 cc. d'urine contenant 50 gr. de sulfate d'ammonium. Pour convertir le poids d'acide hippurique en acide benzoïque, il suffit de multiplier par 0, 68 ».

« L'exactitude du dosage de l'acide hippurique a été nettement augmentée par l'addition de sulfate d'ammonium avant la précipitation de l'acide ».

WEICHELBAUM et PROBSTEIN avaient trouvé que la solubilité de l'acide hippurique diminue par l'addition de chlorure de sodium dans l'urine, leur travail a orienté vers l'emploi d'autres sels mais QUICK conclut que le sulfate d'ammonium a donné de meilleurs résultats que le chlorure de sodium.

Défauts de cette technique.

Tout d'abord, contrairement à l'affirmation de QUICK, la précipitation n'est pas terminée au bout de 30 minutes, elle n'est à ce moment que de 70 à 80 pour 100 de la quantité totale.

Par ailleurs, il est bien évident que l'addition de sulfate d'ammoniaque donne une sensibilité bien supérieure à la technique employée.

Ce relargage est d'ailleurs souvent employé en chimie. Mais il présente de grosses causes d'erreurs pour la fin du dosage. Si l'on emploie la méthode pondérale, le filtre recevant cette solution de sulfate d'ammonium

à 50 p. 100 va retenir une quantité importante de sel ammoniacal. Ce n'est pas un simple lavage avec un peu d'eau froide qui pourra l'en débarrasser totalement. La surcharge du filtre, peu importante en cas de fortes doses d'acide hippurique, devient une cause d'erreur considérable pour les faibles quantités si fréquemment trouvées chez les hépatiques.

Si au contraire, on veut terminer le dosage par la volumétrie, la présence du sel ammoniacal retenu par le filtre vient perturber le virage de la phénolphthaléine, ainsi que le savent tous les chimistes, et expose à trouver des chiffres beaucoup plus élevés que la réalité. Seul un lavage prolongé du filtre permettrait un dosage volumétrique ultérieur, mais il entraîne des pertes importantes d'acide hippurique par solubilité.

Toutes ces critiques étant précisées, je vais m'efforcer dans le chapitre suivant de montrer comment il est possible de réaliser un dosage exact de l'acide hippurique dans l'urine.

MISE AU POINT D'UNE TECHNIQUE PRECISE DE DOSAGE DE L'ACIDE HIPPURIQUE DANS L'URINE

Toutes les imperfections des techniques de dosage de QUICK ont été exposées dans le chapitre précédent.

Les auteurs qui se sont occupés de cette question ont tous employé la « méthode clinique » de QUICK sans vérifier si les résultats donnés correspondent bien à la véritable quantité d'acide hippurique présente dans l'urine. Il semble pourtant que ce soit là une précaution indispensable avant d'essayer de donner une interprétation clinique à ce test.

Cette vérification de la méthode clinique de QUICK est facile : il suffit d'appliquer la technique à des urines contenant une quantité exactement pesée d'acide hippurique cristallisé, tel qu'en délivre par exemple la maison RHONE POULENC.

La quantité pesée est dissoute à froid dans quelques centimètres cubes de soude normale ou dénormale et il suffit de compléter à un volume donné avec de l'urine

pour savoir combien une prise d'essai renferme exactement d'acide hippurique.

En opérant ainsi sur des solutions dans l'urine de titre connu, le dosage de QUICK m'a toujours donné des résultats très différents du chiffre réel, résultats toujours très inférieurs à la réalité.

Ces divergences m'ont donc amené à rechercher une technique de dosage exact.

Dans ce but, j'ai étudié tout d'abord la solubilité de l'acide hippurique dans l'urine seule, puis dans l'urine en présence de différents sels neutres puisque cette addition diminue considérablement cette solubilité, ainsi que QUICK dans sa dernière technique et d'autres auteurs l'ont déjà signalé.

Etude de la solubilité de l'acide hippurique dans l'urine.

Cette étude a été effectuée par deux procédés différents, les résultats obtenus sont absolument concordants.

Parmi les sels employés pour diminuer la solubilité de l'acide hippurique, le sulfate d'ammonium préconisé par QUICK a été d'emblée rejeté; en effet le but de cette étude était d'arriver à établir une technique facile, rapide de dosage. Seule une technique

volumétrique a de tels avantages et l'usage du sulfate d'ammonium s'y oppose ainsi qu'on a pu le voir au chapitre précédent.

PREMIER PROCÉDÉ.

Une solution d'acide hippurique dans une urine quelconque a été faite au titre de deux pour 100 avec de l'acide cristallisé exactement pesé et dissous au préalable à froid dans quelques centimètres de soude normale.

Des dilutions sucessives avec une urine ont permis de réaliser des échantillons contenant 0 gr. 80, 0 gr. 60, 0 gr. 40, 0 gr. 20, 0 gr. 10 d'acide pour 100 centimètres cubes d'urine. L'addition d'un excès d'acide chorhydrique (il suffit de quelques gouttes) dans chaque échantillon a donné les résultats suivants :

Urine à 0,80 pour 100 donne un précipite abondant d'acide hippurique.

Urine à 0,60 pour 100 donne un précipite *très faible d'acide hippurique* même en 24 heures.

Urine à 0,40 pour 100 ne donne jamais de libération d'acide hippurique.

Il faut donc conclure que la solubilité réelle de l'acide hippurique dans l'urine est comprise entre 0,40 et 0,60 pour 100 soit environ 0,50 pour 100, chiffre très supérieur aux 0 gr. 33 donnés par QUICK.

Cette solubilité est très diminuée en présence de sulfate de magnésie ajouté dans la proportion de 5 gr. pour 100 cc. d'urine ainsi que le prouve l'expérience suivante.

10 cc. d'urine à 0,40 pour 100 + 5 gr. de sulfate de magnésie. Après dissolution, l'addition d'acide chlorhydrique concentré donne une précipitation immédiate.

10 cc. d'urine à 0,20 pour 100 + 5 gr. de sulfate de magnésie. Après dissolution, l'addition d'acide chlorhydrique concentré ne donne jamais de précipitation.

C'est dire qu'en présence de sulfate de magnésie à 50 %, la solubilité de l'acide hippurique dans l'urine est comprise entre 0,20 et 0,40 pour 100 soit environ 0,30 pour 100.

L'addition de sulfate de magnésie à saturation diminue encore la solubilité, 10 cc. d'urine dissolvent environ 9 gr. de sulfate de magnésie (il suffit dans la pratique d'ajouter le sulfate dans la proportion de 10 gr. pour 10 cc., un léger excès reste toujours non dissous).

10 cc. d'urine à 0,20 pour 100 + 10 gr. de sulfate de magnésie. Après saturation, l'addition d'acide chlorhydrique concentré donne une précipitation immédiate d'acide hippurique.

10 cc. d'urine à 0,10 pour 100 + 10 gr. de sulfate de magnésie. Après saturation, l'addition d'acide chlorhydrique concentré donne un léger trouble.

C'est dire qu'en présence de sulfate de magnésie à saturation, la solubilité de l'acide hippurique dans l'urine est légèrement inférieure à 0 gr. 10 pour 100.

DEUXIÈME PROCÉDÉ.

1°) 100 centimètres cubes d'urine sont exactement neutralisés à la phtaléine par addition de soude décinormale. On ajoute une quantité d'acide hippurique cristallisée supérieure à celle qui peut être dissoute.

On laisse en contact pendant 24 heures en agitant de temps à autre. Au bout de ce temps, on retient par filtration l'excès d'acide non dissous. L'acidité due à l'acide hippurique dissous est mesurée par le volume de soude décinormale qui ramène au virage de la phtaléine.

	N
Chaque centimètre de soude	— correspond à
0 gr. 0179 d'acide hippurique.	10

Résultat 29 cc. soit $29 \times 0,0179 = 0 \text{ gr. } 519$
d'acide dissous dans 100 cc. d'urine, résultat analogue à la valeur donnée par le premier procédé.

2°) On peut opérer de même avec 100 cc. d'urine additionnés de 50 gr. de sulfate de magnésie.

Résultat : 18 cc. soit 0 gr. 33 d'acide dissous dans 100 cc. d'urine à 50 % de sulfate de magnésie.

3°) L'opération identique avec 100 cc. d'urine additionnée de 100 gr. de sulfate de magnésie (la saturation obtenue, il reste un excès de sel non dissous) donne le résultat suivant : 4 cc. 3 soit 0 gr. 077 d'acide dissous dans 100 cc. d'urine saturée de sulfate de magnésie. La même méthode a donné les résultats suivants :

a) Pour l'urine saturée de sulfate de soude, la solubilité de l'acide hippurique est de 0 gr. 38 pour 100 cc.

b) Dans l'eau distillée, la solubilité de l'acide hippurique est de 0 gr. 18 pour 100 cc. soit 1 pour 600 ainsi que l'indiquent les formulaires.

c) Dans l'eau distillée saturée de sulfate de soude, la solubilité de l'acide hippurique est de 0,13 pour 100.

d) Dans l'eau distillée saturée de sulfate de magnésie, la solubilité de l'acide hippurique est de 0,08 pour 100.

Ces chiffres exacts de solubilité étant bien établis, pour 100 centimètres cubes

0 gr. 52 dans l'urine seule

0 gr. 33 dans l'urine additionnée de sulfate de magnésie à 50 %.

0 gr. 08 dans l'urine additionnée de sulfate de magnésie à saturation,

la mise au point d'un dosage exact est facile.

Dosage précis de l'acide hippurique dans l'urine.

L'étude précédente montre qu'un dosage ne peut déceler l'acide hippurique à des concentrations inférieures à 5 pour 1.000 dans l'urine seule, à 3 pour 1.000 dans l'urine à 50 % de sulfate de magnésie, à 1 pour 1.000 dans l'urine saturée de sulfate de magnésie.

Opérer comme je le préconise en milieu saturé de sulfate de magnésie présente de multiples avantages :

Les dosages permettent de déceler et doser l'acide hippurique sous des concentrations minimales: ils sont précis puisque la correction de solubilité résiduelle est très faible et toujours identique pour toutes les urines saturées de sulfate de magnésie. Dans la technique de QUICK, on applique bien aussi toujours la même correction, mais étant donné les variations de solubilité de l'acide hippurique avec la concentration du milieu, il n'est pas certain que cette solubilité soit la même pour les urines à densité élevée des oliguries et pour les urines claires des polyuries.

Au contraire, en milieu saturé de sulfate de ma-

gnésie, la concentration propre de l'urine est négligeable par rapport à la forte quantité de sel dissous.

Technique définitivement adoptée.

20 cc. d'urine filtrée exactement mesurés à la pipette sont versés dans un petit vase d'Erlenmeyer dans lequel ont été au préalable déposés 20 gr. de sulfate de magnésie pesés au trébuchet. On agite pendant quelques minutes pour dissoudre le maximum de sel, mais il en reste toujours un excès non dissous.

On ajoute alors 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique pur, cette quantité est toujours suffisante. Le début de précipitation de l'acide hippurique est immédiat, il est absolument nécessaire de laisser en contact *au moins une heure* en agitant énergiquement de temps à autre pour que la précipitation soit complète.

Au bout de ce temps, la filtration est faite très rapidement à l'aide d'un creuset à fond filtrant de type courant, disposé sur une fiole à vide reliée à une trompe à eau.

Le petit Erlenmeyer est lavé avec environ 10 cc. de solution aqueuse saturée de sulfate de magnésie à 4 reprises successives, chaque eau de lavage servant à passer sur le précipité pour entraîner l'excès d'acide chlorhydrique.

Dans ces conditions, cette opération ne dure que quelques secondes et on peut s'assurer que les 10 derniers centimètres cubes ne troublent pas une solution d'azotate d'argent. Le sulfate de magnésie en excès déposé dans le creuset ne gêne aucunement.

Le creuset à fond filtrant est déposé allongé de champ dans un becher à large ouverture renfermant de l'eau distillée chaude à 80-90° en quantité suffisante. Le précipité d'acide hippurique se détache immédiatement pour se dissoudre dans l'eau chaude, le dosage se termine par addition de soude décinormale jusqu'au virage à la phénolphtaléine.

La quantité d'acide hippurique contenue dans la prise d'essai de 20 cc. est de 0 gr. 0179 x n nombre
N
de centimètres de Na OH —. Il faut y ajouter la
10
quantité fixe de 0 gr. 02 due à la solubilité de l'acide hippurique dans les conditions du dosage.

La quantité d'acide benzoïque correspondante s'obtient en multipliant par le facteur 0,68.

En cas d'urines fortement chargées en pigments biliaires, le précipité d'acide hippurique retient une grande quantité de ces pigments qui colorent en jaune verdâtre l'eau chaude du becher par redissolution. Le virage est néanmoins facile à saisir. Dans quelques cas très rares d'urines surchargées de pigments et sels

biliaires la filtration devient assez lente, peut-être du fait de la tension superficielle élevée du liquide.

On peut alors effectuer le dosage en milieu moins concentré, par exemple 50 % de sulfate de magnésie, soit 10 gr. de sel pour 20 cc. d'urine, avec le même mode opératoire; la correction de solubilité est ici de 0 gr. 07 pour la prise d'essai. Cette variante ne permet évidemment pas de déceler l'acide hippurique à une concentration inférieure à 3 pour 1.000 et présente l'inconvénient d'exiger pour les faibles doses une correction élevée par rapport à la quantité mesurée.

Remarques.

1°) Il est absolument nécessaire d'attendre *au moins une heure* avant la filtration pour que la précipitation soit complète. Au bout de 30 minutes, 70 à 80 % seulement d'acide sont déposés.

2°) La filtration peut évidemment être effectuée sur filtre ordinaire mais le passage de ces solutions saturées serait très lent. D'autre part le lavage d'un filtre en papier pour retirer le gros excès d'acide chlorhydrique n'est jamais aussi parfait qu'avec un creuset à fond filtrant.

3°) Il est absolument nécessaire d'effectuer le la-

vage au moyen d'une solution de sulfate de magnésie saturée ou au moins à 50 % et non à l'eau. Des lavages à l'eau distillée même en petite quantité amènent facilement des erreurs de 10 % et même 30 % en cas de faibles doses.

4°) La correction adoptée a été fixée à 0 gr. 02 pour simplifier, en réalité le chiffre exact est de 0 gr. 015.

5°) Chaque centimètre cube de Na OH — ^N — corres-
10
pond à 1,79 centigrammes d'acide hippurique; le volume de soude employé pour un dosage chez un sujet normal est de 15 à 20 cc., chez un hépatique de 4 à 12 cc. environ. On conçoit aisément la sensibilité du dosage.

6°) Je me suis assuré à de multiples reprises que le précipité est bien constitué par de l'acide hippurique seul et recristallisé il présente le point de fusion 188° indiqué dans la littérature.

Avantage de cette technique.

1°) Elle ne demande la manipulation que d'un petit volume de liquide.

2°) Elle est simple, rapide; à part le contact d'une heure, un dosage s'effectue en quelques minutes.

3°) Elle permet un dosage de très faibles quantités

d'acide hippurique sous des concentrations allant jusqu'à 1 pour 1.000.

Appliquée à des solutions de titre connu, elle donne constamment d'excellents résultats.

APPLICATIONS A LA CLINIQUE ET ESSAI D'INTERPRETATION

La technique de QUICK donnant toujours des valeurs très inférieures à la teneur véritable de l'urine en acide hippurique ainsi qu'il a été démontré dans les chapitres précédents, les résultats numériques obtenus dans ce travail sont constamment plus élevés que tous ceux qui ont été publiés jusqu'à maintenant.

Je rappelle que, si QUICK calcule les quantités horaires d'acide hippurique éliminé, la plupart des auteurs ne tiennent compte que de la quantité globale éliminée en 4 heures et évaluée en acide benzoïque; tous les chiffres publiés correspondent à ce mode opératoire. Il a été vu également plus haut que seuls DUPÉRIÉ DERVILLÉE DUBARRY ont attiré l'attention sur l'intérêt du calcul des concentrations, leurs chiffres étant évalués en acide hippurique.

Dans l'exposé des résultats qui vont suivre, il y a toujours évaluation comparative des concentrations calculées en acide benzoïque par litre d'urine et des quantités émises pendant le même laps de temps. Au

début, le prélèvement d'urine a été fait chaque heure et limité à 4 heures selon la technique de QUICK.

Mais, si l'élimination hippurique est terminée au bout de ce temps chez un sujet normal, il y a une élimination très prolongée chez les hépatiques. Aussi toutes les fois qu'il a été possible de maintenir le malade à jeûn l'épreuve a-t-elle été prolongée pendant 6 ou 8 heures, les prélèvements n'étant plus effectués que toutes les 2 heures pour limiter le nombre des dosages et permettre aux malades une miction facile. De cette façon, on peut calculer et comparer les quantités totales éliminées avec les quantités éliminées en 4 heures et qui correspondent aux chiffres donnés dans les publications antérieures; il est également possible de tracer des courbes des valeurs successives des quantités éliminées dans le temps.

La nécessité de terminer cette thèse dans un temps limité n'a pas permis d'examiner un très grand nombre de cas cliniques.

Plutôt que d'effectuer l'épreuve sur de nouveaux malades, il a souvent été préféré de la répéter sur les mêmes sujets afin de contrôler si les valeurs obtenues sont constantes chez un même sujet ou bien à quelles variations elles sont soumises avec l'évolution de l'affection.

Successivement vont être donnés les résultats ob-

tendus chez des sujets normaux ou porteurs d'affections non hépatiques, puis dans un certain nombre de cirrhoses, enfin dans des ictères par rétention, des hépatites diverses.

Après chaque groupe de résultats, un essai d'interprétation des chiffres obtenus est réalisé. Naturellement il ne s'agit là que d'un essai, des conclusions formelles ne seraient possibles qu'après un nombre considérable de cas examinés.

Des galactosuries ont été fréquemment effectuées en même temps ou la veille.

1°) SUJETS NORMAUX.

N° 1. — M. B... 36 ans.

Vol. d'urine	Concentrations en acide benzoïque par litre	Quantités horaires éliminées (en acide benzoïque)
1 H. — 70 cc.	10,40	0,73
2 » — 95	13,09	1,24
3 » — 125	11,01	1,37
4 » — 100	7,23	0,72
5 » — 120	0	—
		4,06

N° 2. — M. L...

1 H. — 205 cc.	6,2	1,24
2 » — 120	11,10	1,30
3 » — 100	10,20	1,02
4 » — 100	3,40	0,34
5 » — 85	0	—
		3,90

N° 3. — M. G...

Vol. d'urine	Concentrations en acide benzoïque par litre	Quantités horaires éliminées (en acide benzoïque)
1 H. — 125 cc.	9,5	1,18
2 » — 140	13,20	1,84
3 » — 175	7,4	1,30
4 » — 130	2,3	0,26
		4,58

N° 4. — M. C...

1 H. — 95 cc.	10,4	1,00
2 » — 100	14,5	1,45
3 » — 145	8,45	1,23
4 » — 110	4,80	0,52
5 » — 110	0	4,20

N° 5. — *Moi-même.*

1 H. — 48 cc.	16,5	0,79
2 » — 98	14,6	1,42
3 » — 77	14,28	1,10
4 » — 90	10,2	0,92
5 » — 100	0	4,23

2°) 15 jours après.

1 H. — 104 cc.	9,79	1,06
2 » — 110	9,93	1,09
3 » — 114	12,10	1,38
5 » — 115	9,93	0,71
4 » — 72	1,48	0,16
6 » — 110	0	4,40

3°) Un mois après la 1^{re} épreuve.

Vol. d'urine	Concentrations en acide benzoïque par litre 0/00	Quantités horaires éliminées (en acide benzoïque)
1 H. — 80 cc.	11,25	1,00
2 » — 110	10,00	1,10
3 » — 100	11,93	1,19
4 » — 70	9,76	0,68
5 » — 40	0,81	0,03
		4,00

4°) 3 mois après la 1^{re} épreuve.

1 H. — 75 cc.	9,48	0,71
2 » — 145	8,04	1,17
3 » — 110	10,54	1,16
4 » — 95	10,4	0,99
5 » — 105	2,31	0,14
6 » — 100	0	0
		4,17

A noter que la concentration la plus basse que l'on puisse trouver à l'aide de la technique décrite est de 0,68 par litre correspondant à 1 p. 1.000 en acide hippurique.

Essai d'interprétation.

Pour les sujets normaux, l'élimination est pratiquement terminée au bout de 4 heures. La quantité d'acide benzoïque totale éliminée est en moyenne de 4 grammes, plutôt supérieure qu'inférieure.

Normalement l'excrétion hippurique atteint 1

gramme dans la première heure en général, il est préférable cependant pour se mettre à l'abri des troubles d'absorption intestinale de dire qu'elle dépasse deux grammes dans les 2 premières heures. Cette dernière notion semble avoir une valeur particulière pour affirmer l'intégrité hépatique.

En effet un abaissement des quantités éliminées dans les 2 premières heures est retrouvé dans toutes les affections du foie; isolé, il indique peut-être déjà un trouble hépatique très léger, à moins qu'il ne s'agisse d'un simple retard à l'absorption, encore celui-ci est-il peut-être sous la dépendance hépatique.

Il faut noter l'influence de la diurèse sur les concentrations horaires; dans la première épreuve effectuée sur moi-même il n'y a pas eu d'absorption liquide de 8 heures à 13 heures les volumes horaires sont plus réduits que dans les deux épreuves suivantes, les concentrations horaires sont plus élevées pour éliminer l'acide hippurique dans les mêmes temps en même quantité.

Cette notion est importante et montre toute la relative des chiffres : par exemple, le sujet 2 concentre dans la première heure à 6,2 pour 1.000 seulement, mais il a uriné 205 cc. et la quantité horaire éliminée est normale sinon élevée.

C'est pourquoi il est nécessaire d'insister sur le fait que si l'on veut accorder quelque valeur à ces no-

tions de concentrations horaires maxima, la diurèse horaire doit être normale, de 100 cc. environ par heure. Dans ces conditions, normalement les concentrations des 3 premières heures sont peu différentes, l'une d'elles présente une valeur maximum, ce maximum dépasse toujours 10 pour 1.000 en acide benzoïque.

Il faut insister sur la notion de concentration élevée dès les 2 premières heures.

Enfin les résultats trouvés sur un même sujet semblent à peu près constants ainsi que le montrent les différentes épreuves effectuées sur moi-même.

2°) LES PETITS HÉPATIQUES.

N° 1. — M. L... : Erysipèle chez un éthylique de 38 ans.

Vol. ur.	Concent. en ac. benzoïque par litre 0/00	Quantités éliminées	Galactosur. par litre 0/00	Galactose éliminé
1 H. 90 cc.	1,23	0,11	3,00	0,27
2 » 125	6,30	0,78	2,6	0,33
3 » 200	8,70	1,74	1,45	0,36
4 » 125	7,50	0,93	1,90	0,95
5 » 100	2,80	0,28	0	0
6 » 100	1,40	0,14		—
7 » 120	0	0,00		1,91
		3,98		

N° 2. — M. A... : Hémiplégie méningococcique sur terrain éthylique.

Vol. ur.	Concent. en ac. benzoïque par litre	Quantités éliminées	Galactosur. par litre	
	0/00		0/00	
1 H. 154 cc.	3,62	0,55	3,47 en 4 H.	2,24
2 » 133	8,94	1,19		2,49
3 » 170	7,40	1,26		1,50
4 » 125	3,80	0,47		0,40
5 » 120	2,40	0,24		
6 » 100	0,80	0,08		
				3,79

N° 3. — M. X... Homme de 45 ans. — Foie hypertrophié et dur, antécédents de paludisme, hérédité hépatique notoire. (Service du Professeur CHABROL).

2 H. 285 cc.	5,23	1,49	3,54 en 4 H.	
4 » 270	7,60	2,05		
6 » 290	1,59	0,46		
8 » 310	0			
				4,00

Ces malades éliminent une quantité un peu moindre d'acide hippurique que les sujets normaux dans les 4 premières heures. Mais cette quantité redevient normale ou presque si on recueille les urines de 6 heures car l'élimination est un peu prolongée et terminée au bout ce temps. Fait essentiel, la quantité éliminée dans les 2 premières heures est faible, ce qui se traduit par une concentration horaire maximum d'apparition tardive et toujours plus basse que chez

les sujets normaux, sous réserve d'une diurèse d'abondance courante.

Ces résultats sont absolument conformes à ceux de DUPÉRIÉ DERVILLÉE en 1936.

Peut-on avec prudence accorder une légère valeur à la proposition inverse : affirmer une petite insuffisance hépatique si l'élimination totale est normale mais prolongée sur 6 heures, la concentration horaire maximum restant basse et tardive ?

Cela ne semble pas ridicule puisque l'on retrouve ces anomalies accentuées dans les insuffisances hépatiques chroniques évidentes.

3°) LES HÉPATITES CHRONIQUES.

a) *Les cirrhoses compensées* (Service du Docteur PARAF).

Malade n° 1. — Mme A... Femme de 48 ans, cirrhose hypertrophique, origine éthylique en voie d'amélioration, bon état général.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose
2 H. 160 cc.	3,48	0,66 2,49	2 H. 2,83
		en	
4 » 190	9,62	1,83	4 H. 1,94
6 » 100	6,80	0,68	6 H. 1,00
8 » 90	0,80	0,07	8 H. 0
540 cc.		3,24	

15 jours plus tard

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	
2 H. 230 cc.	5,36	1,23	2,93 en 4 heures.
4 » 155	11,00	1,70	
6 » 55	6,66	0,36	
8 » 150	1,02	0,15	
590 cc.		3,44	

Malade n° 2. — Mme V... 46 ans. Cirrhose éthylique à petit foie, ascite abondante, diurèse excellente, en voie d'amélioration, bon état général.

				Galactose
2 H. 410 cc.	4,02	1,65	3,23	0,51
			en	
4 » 240	6,6	1,58	4 H.	traces
6 » 340	2,38	0,81		traces
8 » 265	1,02	0,26		0
1.265 cc.		4,30		

15 jours plus tard

2 H. 220 cc.	5,98	1,31	2,94 en 4 heures
4 » 150	10,88	1,63	
6 » 170	4,76	0,81	
8 » 230	1,02	0,23	
770 cc.		3,98	

Malade n° 3. — Mme F... 63 ans. Cirrhose à petit foie dur, ascite abondante, état général médiocre.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
2 H. 250 cc.	2,99	0,75	1,07
4 » 50	6,46	0,32	en 4 H. 6,29
6 » 200	7,61	1,52	5,48
8 » 125	4,93	0,61	2,25
625 cc.		3,20.	

15 jours après

2 H. 125 cc.	2,70	0,34	} 0,88 en 4 heures
4 » 100	5,40	0,54	
6 » 250	7,10	1,77	
8 » 200	1,00	1,00	
675 cc.		3,65	

Malade n° 4. — MmeB... 46 ans. Cirrhose à petit foie, ascite abondante en voie de décompensation.

2 H. 40 cc.	10,40	0,42	2,37	12,6
4 » 170	11,49	1,95	en 4 H.	11,7
6 » 30	10,10	0,30		3,43
8 » 45	10,10	0,45		1,78
285 cc.		3,12		

15 jours après

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	
2 H. 140 cc.	4,95	0,69	} 2,03 en 4 heures
4 » 140	9,62	1,34	
6 » 150	5,20	0,78	
8 » 110	5,20	0,57	
		3,38	

L'expérience ayant montré que dans les hépatites chroniques l'élimination est prolongée; les prélèvements ont été faits au bout de 2 heures, 4 heures, 6 heures, 8 heures afin de donner une idée exacte de la courbe d'élimination.

Il est bon de rappeler que dans ces conditions d'examen chez un sujet normal on trouve les résultats suivants :

- 2 heures 200 cc. environ. — Concentration nettement supérieure à 10 p. 1.000 dans les 2 premières heures Quantité éliminée 2 gr. ou plus
- 4 heures 200 cc. environ. — Concentrations aux environs de 10 p. 1.000 dans les 2 heures suivantes 2 gr
- 6 heures. — Néant
- 8 heures. — Néant.

Élimination totale : 4 gr. ou plus

Deux épreuves ont été effectuées sur chaque malade à 15 jours d'intervalle; les résultats sont comparables dans tous les cas, montrant bien que les valeurs obtenues sur un sujet au point de vue des quantités totales éliminées en 4 heures ou en 8 heures ne sont pas fortuites.

Les deux premières malades ont un état général à l'heure actuelle relativement bon, l'ascite est en voie de régression.

L'épreuve montre dans les deux cas une diminution importante de la quantité excrétée dans les deux premières heures. Mais cet abaissement ne tient qu'à un retard d'élimination qui donne un chiffre bas si on limite à 4 heures l'épreuve de QUICK. Les urines recueillies au bout de 6 et 8 heures contiennent encore de l'acide hippurique, le chiffre faible trouvé dans les deux dernières heures semble indiquer d'ailleurs que l'élimination est alors à peu près terminée.

Ainsi en prolongeant l'épreuve, la quantité totale éliminée redevient peu inférieure à la normale pour la première malade, normale pour la seconde. Il faut remarquer aussi que le maximum d'élimination n'est que peu retardé : il a lieu pendant les troisième et quatrième heures.

La troisième malade a un état général moins favorable; l'élimination du début est beaucoup plus fai-

ble : en 4 heures, elle n'est encore que de 1,07 la première fois et 0,88 la deuxième fois. Au bout de 8 heures, elle atteint des chiffres peu inférieurs à ceux des exemples précédents; il est probable d'ailleurs que si l'épreuve avait pu être prolongée 2 heures encore, la quantité totale éliminée aurait été encore plus proche de la normale puisque dans les septième et huitième heures l'élimination est encore importante.

Tous ces résultats se traduisent dans le calcul des concentrations par un chiffre horaire maximum faible et d'apparition tardive; les concentrations n'ont de valeur que si la diurèse est normale, sinon elles peuvent s'élever considérablement pour compenser l'oligurie ainsi que le montrent les épreuves pratiquées sur la quatrième malade.

Avec celle-ci, l'élimination en 8 heures est inférieure à la normale mais ne semble pas terminée au bout de ce temps. Une anomalie des concentrations dans la première épreuve a été causée par la diurèse insuffisante, l'organisme a éliminé l'acide hippurique dès les 2 premières heures sous une concentration élevée (10,40 p. 1.000) et pourtant la quantité éliminée dans ce temps a été très faible (0,42); cet exemple montre bien la nécessité d'avoir un volume urinaire suffisant pour que les concentrations aient une valeur quelconque. Il montre aussi l'influence limitée de la

diurèse sur l'épreuve hippurique, remarque importante, car l'on sait en effet qu'il a souvent été reproché à toutes ces épreuves quantitatives d'élimination d'être entièrement sous la dépendance de l'excrétion de l'eau. Certes, il peut être constaté ici que pour chaque malade à un volume urinaire accru correspond une légère élévation de la quantité totale éliminée. Mais il n'y a jamais proportionnalité, il n'y a qu'une différence minime malgré un volume urinaire variant parfois du simple au double.

C'est ainsi que pour la quatrième malade 285 cc. contiennent la première fois 3 gr. 12 alors que la deuxième fois 546 cc. soit presque le double, ne contiennent que 3 gr. 38.

De même pour la deuxième malade 1.255 cc. contiennent 4 gr. 30 soit 3,4 %.

La deuxième fois 770 cc. contiennent 3 gr. 98 soit 5,2 %.

Essai d'interprétation.

Dans les cirrhoses compensées, il semble qu'on observe une baisse constante de la quantité totale d'acide hippurique éliminée.

Cette baisse, peu importante si l'épreuve est pro-

longée 8 heures, devient considérable si on limite les résultats à 4 heures parce qu'alors intervient le retard d'élimination lui-même plus ou moins accentué et fonction de l'état hépatique.

L'élimination hippurique se prolonge d'autant plus longtemps et la quantité maximum horaire est d'autant plus tardive que l'insuffisance hépatique est plus intense.

b) *Cirrhoses décompensées* (Service du Professeur CHABROL).

Malade n° 1. — Mme Q... Femme 40 ans. Cirrhose hypertrophique anascitique, hémorragies génitales, intestinales, oligurie, temps de saignement très allongé subictère état général très mauvais.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	
2 H. 90 cc.	4,32	0,39	} 0,96 en 4 heures
4 » 115	4,95	0,57	
6 » 125	5,90	0,73	
8 » 100	6,20	0,62	
430 cc.		2,31	

Malade n° 2. — M. Pa... Homme 52 ans. Cirrhose à

petit foie, ascite considérable, oligurie, œdèmes état général très mauvais, ponctions fréquentes.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	
2 H. 70 cc.	4,76	0,33	} 0,60 en 4 heures
4 » 55	4,95	0,27	
6 » 125	6,6	0,82	
8 » 110	7,1	0,78	
360 cc.		2,20	

Malade n°3. — M. Pi... Homme. Cirrhose à petit foie, ascite considérable, ponctions fréquentes, oligurie extrême.

2 H. 17 cc.	10,90	0,19	} 0,64 en 4 heures
4 » 40	11,25	0,45	
6 » 60	17,45	1,04	
8 » 50	12,20	0,61	
167 cc.		2,29	

Les résultats montrent une accentuation considérable des anomalies constatées pour les cirrhoses compensées : il semble que la synthèse hippurique se fasse de plus en plus lentement lorsque le dommage hépatique s'accroît. L'élimination est loin d'être terminée ici au bout de 8 heures, elle est très faible dans les 4 premières heures, elle n'atteint jamais un chiffre élevé pour une période de 2 heures. De telle

sorte que les quantités totales excrétées sont très inférieures à la normale.

Ces résultats peuvent être traduits également à l'aide des concentrations : elles restent basses, augmentent peu à peu sans que même au bout de 8 heures on soit certain qu'elles aient atteint leur maximum. Leur valeur est fortement perturbée dans le sens de l'augmentation lorsque la diurèse est faible et cependant l'excrétion horaire reste minime (cas n° 3). Cette anomalie expliquée, chez ces 3 malades dont le pronostic est très sombre à échéance rapprochée, les chiffres obtenus sont comparables malgré les diurèses très différentes, ce qui montre encore l'indépendance relative vis-à-vis du mouvement de l'eau.

c) *Cirrheses avec ictère.*

Malade n° 1. — (Service du Professeur CHABROL).

Homme de 50 ans. Syndrome ictéro ascitique d'évolution sérieuse et récente, ictère persistant, ascite importante.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	
2 H. 150 cc.	2,78	0,42	} 0,94 en 4 heures
4 » 130	4,01	0,52	
6 » 100	4,03	0,40	
8 » 70	4,70	0,33	1,34 en 6 heures
		1,67	

10 jours après, amélioration notable.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	
2 H. 120 cc.	2,98	0,36	1,08 en 4 heures
4 » 210	3,47	0,72	
6 » 190	4,08	0,77	
8 » 115	5,84	0,67	
		2,52	

Malade n° 2. — (Service du Professeur FIESSINGER).

Femme de 58 ans. — Cirrhose hypertrophique, avec ascite d'apparition récente. Ictère peu intense datant d'un mois, matières décolorées, urines chargées de pigments biliaires. Etat général très mauvais : asthénie, torpeur, réflexes tendineux abolis au membre inférieur.

			Galactose 8 jours avant
2 H. 100 cc.	3,23	0,32	126 cc. 6,40 0,80
4 » 90	3,98	0,33	76 cc. 6,40 0,48
6 » 70	6,3	0,44	125 cc. traces
8 » 60	7,76	0,47	70 cc. 0
		1,56	

Malade n° 3. — (Service du Professeur FIESSINGER).

Femme de 36 ans. Syndrome ictéro-ascitique, ictère

récent, gros foie. Etat général mauvais, amaigrissement.

				Galactose 8 jours avant
2 H.	25 cc.	4,7	0,12	188 cc. traces
4 »	28	6,02	0,17	67 cc. 3,90
6 »	55	6,82	0,38	180 cc. traces
8 »	60	7,80	0,46	140 cc. traces
				1,13

Les résultats sont comparables dans les trois cas : les quantités d'acide hippurique excrétées pendant chaque période de 2 heures sont extrêmement faibles, la quantité totale éliminée en 8 heures est très inférieure aux chiffres trouvées dans les cirrhoses décompensées du groupe précédent malgré une diurèse identique sinon meilleure comme pour le malade n° 1 et un état général dans l'ensemble meilleur. D'ailleurs l'élimination doit-être ici encore très prolongée au-delà de 8 heures.

Ainsi l'apparition d'un ictère dans une cirrhose se traduit immédiatement par une diminution considérable du pouvoir de synthèse d'acide hippurique de l'organisme.

C'est là un fait essentiel que nous allons retrouver constamment dans l'étude des ictères par hépatite : à tout processus d'hépatite bénigne ou maligne correspond une élimination hippurique très réduite.

4°) LES ICTÈRES CATARRHAUX ET INFECTIEUX BÉNINS.

Malade n° 1. — M. G... Ictère infectieux datant de
10 jours. (Ambulance n° X..).

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
1 H. 50 cc.	5,92	0,29	2,68
2 » 63	7,60	0,48	14,50
3 » 57	11,2	0,64	7,85
4 » 45	12,8	0,58	1,22
			1,99

8 jours après, ictère effacé.

1 H. 160 cc.	6,5	1,04	6,90
2 » 80	13,10	1,05	7,50
3 » 80	9,68	0,78	3,70
4 » 68	10,50	0,71	2,40
			3,58

Malade n° 2. — Ictère depuis 8 jours. M. B... (Ambu-
lance n° X...).

1 H. 198 cc.	2,33	0,46	3,40
2 » 210	2,90	0,60	2,10
3 » 108	6,54	0,71	0
4 » 79	12,12	0,96	
			2,73

15 jours après, ictère disparu depuis 8 jours.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
1 H. 140 cc.	8,93	1,25	3,40
2 » 190	6,26	1,18	2,10
3 » 280	5,36	1,50	0
4 » 133	0,99	0,13	
		4,06	

Malade n° 3. — M. K... Ictère bénin (Ambulance n° X...).

1 H. 120 cc.	4,03	0,48	5,00
2 » 95	5,36	0,51	16,6
3 » 55	11,5	0,63	10,0
4 » 55	12,7	0,70	3,10
		2,32	

Malade n° 4. — M. P... Ictère à peu près effacé. (Ambulance n° X...).

1 H. 150 cc.	2,70	0,40	8,20
2 » 200	3,80	0,76	12,80
3 » 130	6,85	0,89	6,00
4 » 120	11,8	1,47	5,40
		3,57	

Toutes ces épreuves effectuées au printemps 1940 n'ont porté que sur 4 heures selon les données de QUICK.

Il est aisé de constater que pendant chaque ictère, l'élimination hippurique en 4 heures est très diminuée surtout dans les premières heures, elle va d'ailleurs en croissant de la première à la deuxième heure.

Lorsque l'ictère s'est effacé, cette élimination se produit suivant un rythme inverse, rythme des sujets normaux, elle est maximum au début et va en diminuant peu à peu comme le montrent les examens pratiqués après guérison sur les 2 premiers malades. La quantité totale excrétée est revenue à la normale pour le deuxième malade, elle s'en est fortement rapprochée pour le premier.

La durée limitée à 4 heures de ces épreuves ne permet pas de savoir si la baisse d'élimination au cours des ictères catarrhaux n'est pas due à un simple retard d'élimination analogue au phénomène constaté dans les cirrhoses.

Les épreuves suivantes, pratiquées bien plus tard, lorsque l'existence des éliminations prolongées des cirrhoses était prouvée, montrent qu'il n'en est rien. Le foie des ictères catarrhaux semble ne plus pouvoir effectuer la synthèse hippurique.

Malade n° 5. — Mlle S... 20 ans. (Service du Docteur NICAUD).

Ictère catarrhal apparu depuis deux jours. Pas de lithiasé à la radiographie.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
1 H. 40 cc.	3,4	0,14	2 H. 94 cc. 23,2
2 » 80	4,08	0,33	4 H. 130 cc. 32,9
3 » 70	5,23	0,36	8 H. 200 cc. 0
4 » 50	6,37	0,27	24 H. 475 cc. 0
5 » 50	1,50	0,07	
6 » 65	0	0	
		1,17	

A noter déjà l'élimination très faible et non prolongée.

15 jours plus tard ictère particulièrement intense.

2 H.	5,98	0,42	2,33
4 »	1,97	0,20	2,40
6 »	0,81	0,05	1,56
8 »	0	0	0
		0,67	

A noter le chiffre très faible d'élimination totale.

Cependant le fait que celle-ci s'effectue maintenant surtout dans les 2 premières heures est peut-être un indice de guérison prochaine, indiquée d'ailleurs par le retour de la galactosurie à la normale.

3 semaines après le premier examen, l'ictère s'efface depuis 3 jours.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.
2 H. 100 cc.	8,50	0,85
4 » 110	6,20	0,68
6 » 125	0,8	0,1
8 » 105	0	0
		1,63

L'élimination augmente, elle est encore très faible.

5 semaines après le premier examen, l'ictère est effacé depuis 10 jours le foie reste douloureux.

2 H. 150 cc.	12,10	1,81
4 » 175	10,7	1,87
6 » 180	0	0
8 » 195	0	0
		3,68

L'élimination est presque revenue à la normale, l'organisme a récupéré sa capacité de synthèse, quoique bien après le retour à la normale de la galactosurie, fait signalé d'ailleurs par les auteurs américains.

Cette observation très intéressante d'un ictère catarrhal prolongé et intense montre que dans ce cas l'excrétion totale hippurique est réduite à un taux extrêmement bas, comparable en 4 heures à celui que l'on rencontre dans les cirrhoses décompensées et cirrhoses avec ictère où l'état général est lamentable, très inférieur même si l'on tient compte du fait que

chez ces cirrhotiques l'élimination est très prolongée tandis que dans l'ictère catarrhal elle ne l'est pas.

Ainsi donc, contrairement aux conclusions des Américains, l'importance de l'abaissement de la quantité totale d'acide hippurique éliminée n'est nullement proportionnelle à l'atteinte hépatique et ne permet pas d'imposer un pronostic de gravité.

Là comme ailleurs, les résultats chimiques n'ont de valeur que comme apport à la clinique.

Il faut le répéter, c'est l'ictère catarrhal qui donne les chiffres les plus bas d'élimination hippurique totale.

L'énorme réduction d'excrétion hippurique a permis dans l'exemple suivant d'écarter l'hypothèse d'une cholostase chez un sujet qui, après disparition de son ictère, gardait un foie très augmenté de volume.

Malade n°6. — M. P... (Docteur CAROLI).

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
1 H. 100 cc.	3,53	0,35	20,5
3 » 30	7,61	0,23	38,8
6 » 115	3,43	0,39	6,36
24 » 340	0	0	
			0,97

La radiographie n'a pas montré de lithiase biliaire.
Le foie est revenu peu à peu à son volume normal.

5°) ICTÈRES PAR STÉNOSE CHOLÉDOCIENNE.

Il est très difficile de trouver un ictère par rétention sans qu'il s'y associe un léger degré d'hépatite, surtout lorsque l'obstacle existe depuis plusieurs semaines. D'autres fois, le terrain d'hépatite chronique vient encore fausser les résultats des épreuves chimiques.

Quoi qu'il en soit, il semble que dans les ictères par sténose cholédocienne, l'élimination hippurique totale soit étalée sur un temps supérieur à 4 heures, habituellement terminée au bout de 8 heures avec un chiffre sensiblement normal.

Malade n° 1. (Service Docteur PARAF). Mme C., 45 ans.

Ictère depuis 8 jours avec début douloureux, terrain lithiasique connu, présence connue de calculs vésiculaires, foie un peu gros et douloureux. Les urines n'ont pu être recueillies qu'au bout de 3, 6, et 8 heures.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.
3 H. 380 cc.	5,23	1,99
6 » 240	5,91	1,31
8 » 210	2,80	0,59
		3,89

Malade n° 2. — (Service Professeur BINET).

M. M... 44 ans. — Ictère intense depuis 2 mois, jamais de douleurs ni de fièvre, bon état général avec appétit. Foie plutôt petit, vésicule non palpable.

Selles décolorées, urines riches en pigments et sels
Absence complète de bile au tubage.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
2 » 180	6,45	1,16	18,94
4 » 150	8,90	1,34	1,70
6 » 85	12,85	1,09	0
8 » 80	9,10	0,73	0
		4,32	

Malade n° 3. — (Service Professeur HARVIER).

M. M... 66 ans.

Ictère depuis 2 mois à début douloureux, intensité variable, actuellement pas de douleur, mais amaigrissement asthénie importante. Présence de pigments et sels dans l'urine, pas de bile à 2 tubages successifs. Enorme foie dur lisse, sans nodosités, indolore, pas de vésicule perceptible. Terrain syphilitique avéré.

2 H. 90 cc.	4,10	0,37
4 » 120	5,24	0,63
6 » 125	8,26	1,03
8 » 90	12,25	1,10
		3,13

Cette élimination faible au début, prolongée, avec un total peu inférieur à la normale correspond à une hépatite chronique.

Un ictère par hépatite évoluant sur ce terrain cirrhotique donnerait probablement un abaissement considérable de l'élimination; le résultat est donc en faveur de l'ictère par rétention.

OBSERVATION DES DOCTEURS BERGERET ET CAROLI

Malade n° 4. — Monsieur C...

Ictère par rétention sur terrain cirrhotique :

Cet homme de 64 ans a été adressé au Docteur BERGERET avec le diagnostic probable de cancer de l'ampoule de Vater. Il est entré le 20 novembre 1940 dans le service alors que son ictère avait débuté le 29 octobre très insidieusement avec asthénie fatigabilité sans fièvre ni vomissement.

Le diagnostic de cancer de l'ampoule de Vater avait été soupçonné parce que ce malade avait un énorme foie de stase, un tubage duodénal avait montré la présence du sang, une grande diminution des ferments pancréatiques et une absence à peu près complète de bile. A noter qu'il n'y avait pas de vésicule augmentée de volume.

Or le 19 novembre alors qu'il n'avait jamais eu auparavant aucune douleur, survient une crise douloureuse très violente sans localisation précise avec nausées vomissements.

10 jours après, alors que la température était normale jusqu'à ce moment, survient un grand accès fébrile du type angiocholitique. A l'intervention le 6 décembre 1940, simple cholécystostomie sous anesthésie locale, le docteur BERGERET trouve une vésicule un peu distendue à parois peu altérées, le foie est très modifié et paraît cirrhotique et bilieux. La biopsie montre une sclérose mutilant le lobule qui vraiment peut faire croire à une lésion essentiellement hépatique, mais il faut dire qu'on a l'impression qu'il y a une telle fibrose capsulaire et sous capsulaire que les lésions hépatiques corticales ne permettent pas de juger de celles de la profondeur.

En réalité, jusqu'ici l'histoire clinique, l'intervention, les biopsies, et les examens para cliniques sur lesquels nous reviendrons n'avaient pas permis de faire un diagnostic précis. Celui-ci est donné par l'angiocholographie qui montre une vésicule normale, un cystique non dilaté mais une énorme distension du canal hépatique et de ses deux rameaux d'origine au-dessus d'un obstacle incomplètement sténosant.

A la suite de la cholécystostomie, le malade déjàunit, bien que l'écoulement biliaire externe soit peu important, en réalité l'opération a réalisé indirectement un déblocage de l'obstruction de la voie principale.

Urée normale. — Réaction de Meyer positive dans selles.

Anémie, leucocytose 12,400, polynucléose 75 %.

Le taux de prothrombine est de 60 %.

Résultat de l'épreuve galactose benzoate avant l'intervention, en plein ictère le 1^{er} décembre 1940.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
1 H. 140 cc.	4,07	0,57	3,87
2 » 75	9,4	0,71	11,3
3 » Pas d'émission d'urine			
4 » 60	17,8	1,07	4,36
6 » 120	7,5	0,90	1,88
8 » 100	3,2	0,32	0
12 » 330	0	0	
		3,57	

L'élimination totale est peu inférieure à la normale, l'élimination dans les 2 premières heures est de 1 gr. 28, tout cela est en faveur de l'ictère par rétention et contre l'ictère par hépatite qui donnerait une élimination totale très diminuée.

Ainsi l'épreuve ne montre qu'un trouble hépatique léger.

Malgré la sclérose hépatique sous capsulaire dont témoigne la biopsie et la distension des voies biliaires extra-hépatiques qui devait sans doute se compliquer d'une façon latente depuis des mois voire des années, l'épreuve au galactose benzoate plaide avec raison contre l'impression du chirurgien pour un diagnostic de cholestase mécanique qu'est venue confirmer l'angiocholangiographie.

La deuxième épreuve effectuée le 21 décembre 1940

après disparition de l'ictère constate que le léger trouble hépatique s'est amendé rapidement après drainage vésiculaire, le retour à la normale eut été beaucoup plus tardif dans un ictère par hépatite.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
2 H. 130 cc.	4,08	0,53	4,6
4 » 550	4,52	2,49	2,7
6 » 180	5,91	1,06	2,6
8 » 220	0	0	
		—	
		4,08	

Une deuxième intervention pratiquée deux jours après a montré que l'obstacle était constitué par une métastase néoplasique.

6°) ICTERES PAR HEPATITES DIVERSES

Malade n° 1. — Mme K... *Hépatite Ictérigène chez une Cardiaque.*

Cholécystomie — Biopsie hépatique — (Observation des Docteurs BERGERET CAROLI.

Cette malade a été opérée deux mois après le début d'un ictère très foncé parce que le diagnostic de lithiasc cholédocienne ne pouvait pas être complètement écarté.

En effet, à 45 ans, après 4 grossesses, elle présentait

dans ses antécédents la notion de crampes épigastriques nocturnes répétées ressemblant à des crises vésiculaires. L'ictère avait été précédé d'une période fébrile étiquetée grippe sans qu'il y ait eu toutefois de crises douloureuses.

. Alors que l'on ne pouvait mettre en évidence de splénomégalie, on notait une hépatomégalie considérable de cholostase, débordant les fausses côtes de trois travers de doigts, la région vésiculaire était particulièrement sensible. La température depuis le début de l'ictère n'était jamais normale et on notait parfois des petites élévations thermiques pouvant en imposer pour des accès bilio septiques. La lésion cardiaque d'après l'examen du Prof. AUBERTIN se résume à une arythmie complète par fibrillation sans insuffisance cardiaque avec une tension basse 10,5-6 ne contraindiquant pas l'opération; le tubage duodénal n'a pu être pratiqué avec succès. La numération globulaire montrait une légère leucocytose avec polynucléose. Une épreuve de galactosurie faite le 19 novembre plaidait en faveur d'une hépatite. Le dosage de prothrombine fait par le Docteur MONNIER donnait un temps de QUICK normal et un taux de prothrombine voisin de 100 %. Bien qu'à la suite de cet examen le diagnostic d'hépatite ictérogène devint plus que probable, on fait une cholécystostomie sous anesthésie locale avec un maximum de prudence. Cette opération est bien supportée mais on découvre qu'il y a déjà de l'ascite dans la cavité abdominale; la biopsie hépatique révèle une altération profonde de la structure lobulaire avec des foyers importants de nécrose cellulaire surchargés de bile. Contrairement à ce qu'on observe dans beaucoup de cas d'hé-

patite drainées chirurgicalement, l'ictère ne diminue pas les jours suivants, la quantité de bile excrétée par la sonde, bile épaisse le premier jour, plus fluide le lendemain, reste très faible (20 à 30 cc.). Mais surtout, 10 à 15 jours après l'opération, le ballonnement abdominal augmente avec un œdème considérable des membres inférieurs. D'ailleurs l'apparition d'œdème a pu être prévue par le dosage des albumines du sang qui montre une forte hypoprotéinémie à 50 grammes avec hyposérinémie.

Le traitement appliqué consiste alors en des injections intra-veineuses de neptal qui donnent chaque fois une abondante diurèse et, fait notable, une excrétion de bile très augmentée par la sonde.

Chez cette malade ont été pratiquées deux épreuves au galactose benzoate la première le 4 décembre 1940 après opération et avant l'apparition d'œdème, la deuxième en plein anasarque.

1°) Galactosurie du 19 novembre 1940 avant l'intervention.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.
2 H. 40 cc.	12,6	0,50
3 » 54	35,8	1,93
4 » 26	2,5	0,045
5 » 18	traces	

2°) Epreuve au galactose benzoate le 4 décembre 1940. Après l'intervention et avant l'œdème.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
1 H. 95 cc.	3,40	0,32	4,73
2 » 140	5,23	0,73	5,56
3 » 170	5,40	0,92	1,52
4 » 55	7,61	0,42	0,70
6 » 95	3,05	0,30	
		2,66	

Ainsi la galactosurie est revenue à la normale, l'épreuve hippurique montre au contraire un fort abaissement de l'élimination totale évaluée en acide benzoïque.

3°) Epreuve au galactose benzoate le 16 décembre 1940 en plein anasarque.

2 H. 80 cc.	6,53	0,52	23,3
4 » 85	9,79	0,83	7,5
6 » 60	5,68	0,34	traces
8 » 75	2,50	0,19	
		1,88	

Les 2 épreuves témoignent de l'aggravation de l'état hépatique l'élimination hippurique est très diminuée quoi qu'elle semble terminée au bout de 8 heures.

Malade n° 2 (Service Professeur BINET).

M. G..., 70 ans. Ictère apparu depuis un mois, aucun antécédent dyspeptique.

Pas de douleur, pas de fièvre, appétit conservé. Urines très riches en pigments, selles colorées. Foie un peu gros, présence de bile dans tous les tubes au tubage duodénal, pas de sang au tubage, pas de sang dans les selles.

Volume urinaire	Concentrations en ac. benzoïque p. 1.000	Quantités éliminées gr.	Galactose p. 1.000
2 H. 155 cc.	5,61	0,87	14,6
4 » 130	5,71	0,74	6,4
6 » 70	9,49	0,66	5,4
8 » N'a pu être recueilli			
		2,27	

Sans vouloir discuter l'origine initiale de l'ictère qui semble ici par argument de fréquence être une obstruction par néoplasme pancréatique, l'épreuve hippurique en montrant une élimination très diminuée malgré une diurèse normale semble indiquer le développement d'une hépatite déjà notable.

Le mauvais état général du malade revu peu de temps après confirme ce résultat.

Malade n° 3 (Service Professeur LOEPER).

Mme M... 56 ans. Léger ictère à la suite d'une colique typique chez une femme ayant eu 10 grossesses et ayant présenté 3 accidents ictériques en 10 ans.

Galactosurie après 8 jours d'ictère.

Vol. ur.	Galactose p. 1.000
2 H. 55 cc.	32,5
4 » 45	0
10 » 625	0

Epreuve au benzoate 5 jours plus tard, l'ictère est presque effacé.

Vol. ur.	Concent. en ac. benzoïque 0/00	Quantités éliminées
2 H. 35 cc.	8,94	0,31
4 » 120	15,4	1,85
6 » 125	12,04	1,50
8 » 70	2,00	0,14
		3,80

L'épreuve n'est guère probante pour distinguer un ictère par rétention d'un ictère par légère hépatite à la suite de l'accident douloureux.

Cependant l'élimination totale étalée et terminée en 8 heures est un peu inférieure à la normale, ce fait et surtout l'élimination très faible dans les 2 premières heures témoignent plutôt en faveur d'une hépatite.

L'évolution le prouve, l'ictère s'efface et Mme M... quitte l'hôpital en bonne santé.

OBSERVATIONS DIVERSES

Malade n° 1. — (Service Professeur LOEPER).

Mme P... 48 ans. Opérée il y a 7 ans d'un cancer du sein droit, cette femme vient à l'hôpital avec un petit épanchement un peu hémorragique de la base pulmonaire droite. On constate un foie gros, très dur, lissé.

Pas de subictère.

Amaigrissement 7 kg. en 5 semaines.

Galactosurie normale, un peu prolongée.

Epreuve au benzoate.

Vol. ur.	Concent. en ac. benzoïque 0/00	Quantités éliminées
2 H. 320 cc.	1,6	0,51
4 » 330	4,15	1,37
6 » 630	2,75	1,73
8 » 115	3,53	0,41
		4,02

L'élimination totale est normale mais prolongée 8 heures.

L'épreuve hippurique ne peut théoriquement guère renseigner pour distinguer une cirrhose hypertrophique d'un néoplasme hépatique.

Dans les deux cas; l'élimination totale doit être normale. Pour le néoplasme, elle ne doit vraisemblablement pas différer des résultats trouvés chez les sujets normaux

tout au moins au début et en l'absence d'ictère. Cependant ici, l'élimination dans les 2 premières heures faible malgré la diurèse particulièrement abondante est en faveur de la cirrhose hypertrophique. Mais il est évident qu'un néoplasme avec légère hépatite surajoutée donnerait une formule analogue.

La malade revue 15 jours plus tard a repris du poids, son état général s'est très amélioré, l'épanchement pleural s'est résorbé.

Malade n° 2. — Observation des Docteurs BERGERET et CAROLI.

M. M... 38 ans. — Observation résumée.

Opéré par le Docteur BERGERET à l'Hôtel-Dieu en 1928 pour abcès intra hépatique d'origine indéterminée peut-être kyste hydatique suppuré.

A son hospitalisation actuelle il continuait à travailler avec un ictère apparent depuis 6 mois (entrée le 5 décembre 1940).

On trouve à l'examen un énorme foie descendant au-dessous de l'ombilic donnant l'impression de contenir deux grosses tumeurs kystiques, une sous le lobe droit l'autre au milieu du lobe gauche, mais ce foie tumoral se complique de signes de compression de la veine porte (circulation collatérale énorme du type cave — cave, grosse rate).

A l'intervention on ouvre deux tumeurs kystiques, le liquide est teinté de bile, on ne retrouve pas de vésicules filles.

Malgré tous ces signes le diagnostic de tumeur du foie a été confirmé par les deux épreuves qui montrent des résultats sensiblement normaux avant l'intervention le 8 décembre 1940.

Vol. ur.	Concent. en ac. benzoïque 0/00	Quantités éliminées	Galactose p. 1.000
1 H. 85 cc.	3,43	0,29	1,75
3 » 115	7,68	0,86	2,43
6 » 200	8,60	1,72	2,20
8 » 100	6,40	0,64	0
24 » 560	0	0	
		3,51	

La quantité totale éliminée peu inférieure à la normale, l'élimination prolongée avec retard dans les premières heures témoignent en faveur d'une hépatite chronique qui n'est pas surprenante chez un homme où l'ictère durait depuis 6 mois.

Un ictère évoluant sur une cirrhose aurait donné des chiffres beaucoup plus faibles d'élimination totale.

CONCLUSIONS

Après avoir rappelé la base physiologique de l'épreuve de QUICK, les hypothèses qu'elle engendre, les défauts des techniques employées, ce travail a comporté la mise au point d'un procédé précis de dosage de l'acide hippurique dans l'urine dont les principales caractéristiques sont les suivantes : opérer en milieu saturé de sulfate de magnésie pour rendre minime la solubilité de l'acide hippurique et dosage volumétrique contrôlé par rapport à des solutions titrées d'acide hippurique dans l'urine. Les applications à la clinique ont mis en valeur les faits suivants :

I. — La baisse d'élimination en 4 heures retrouvée par tous les auteurs dans les affections hépatiques n'est en réalité souvent dûe qu'à un retard et une prolongation de l'excrétion pendant un temps beaucoup plus long. L'étude de cette élimination prolongée sur 6 ou 8 heures, période où le sujet peut facilement rester à jeûn, est infiniment plus instructive.

II. — L'épreuve n'est que peu influencée par la

diurèse quant aux quantités horaires éliminées ; en cas d'oligurie, l'organisme possède habituellement le pouvoir d'éliminer la même quantité horaire sous des concentrations plus élevées, cependant peut-être une oligurie considérable peut-elle perturber légèrement les résultats.

Cette indépendance relative semble confirmer que la part rénale dans le mécanisme de base est minime ou nulle, on sait d'ailleurs que l'épreuve est normale dans les néphrites albuminuriques et chlorurémiques sans azotémie, les lésions du rein ne retiennent l'acide hippurique dans le sang qu'en tant que corps azoté et parallèlement à l'urée.

III. — L'épreuve à l'acide hippurique telle qu'elle est proposée ici avec des prélèvements urinaires au bout de 2 heures, 4 heures, 6 heures, 8 heures mérite d'être employée pour l'étude des affections hépatiques, puisque répétée sur des mêmes sujets normaux ou anormaux à peu de jours d'intervalle, elle donne des résultats très voisins.

IV. — Chez un sujet normal, l'élimination est pratiquement terminée au bout de 4 heures elle est d'environ 4 grammes, plutôt supérieure qu'inférieure, évaluée en acide benzoïque.

La quantité éliminée dans les 2 premières heures est toujours supérieures à deux grammes.

Une élimination totale normale avec retard dans les 2 premières heures et prolongation jusqu'à la cinquième ou sixième heure semble indiquer une légère insuffisance hépatique que traduit aussi la baisse de l'excrétion calculée à la façon de QUICK sur les 4 premières heures.

V. — Dans les hépatites chroniques, l'élimination horaire est faible notamment dans les premières heures mais elle est prolongée de telle sorte que dans les cirrhoses compensées l'excrétion est terminée en 8 h. avec une quantité totale peu inférieure à la normale (3 gr. à 3 gr. 5). Dans les cirrhoses décompensées, l'élimination reste très faible même au bout de ce temps.

VI. Dans les ictères par sténose cholédocienne, l'élimination est légèrement inférieure à la normale dans les premières heures et un peu prolongée afin d'excréter une quantité totale voisine elle-même à la normale.

VII. — Dans les ictères catarrhaux et hépatites aiguës, la quantité d'acide hippurique éliminée dans les premières heures diminue rapidement et dans des proportions considérables; il n'y a pas d'élimination prolongée compensatrice.

En résumé, tout se passe comme si dans les hépa-

tites chroniques l'organisme pouvait encore synthétiser une quantité d'acide hippurique peu inférieure à la normale mais à un rythme d'autant plus lent que l'insuffisance hépatique est plus marquée, tandis que dans les hépatites aiguës et ictères catarrhaux il ne lui est plus possible que d'effectuer une synthèse réduite.

L'étude des concentrations horaires en acide hippurique dans l'urine ne donne que peu de renseignements puisque influencée par la diurèse. Cependant en l'absence d'oligurie, elle traduit de la façon suivante les résultats ci-dessus donnés tout au moins dans la plupart des cas.

1°) Sur un sujet normal la concentration horaire maximum dépasse toujours 10 pour 1.000 en acide benzoïque elle se produit dans une des 3 premières heures.

2°) Dans les éliminations prolongées des hépatites chroniques les concentrations horaires sont faibles dans les premières heures, la concentration maximum est tardive et inférieure à 10 pour 1.000.

3°) Dans les hépatites aiguës, la concentration maximum est très faible et peu ou pas retardée.

Dans les études que nous avons faites, les résultats obtenus sont comparables à ceux donnés par la galactosurie provoquée si bien que dans l'épreuve que

nous proposons il faut donner 40 gr. galactose 6 gr. benzoate dissous dans 200 cc. d'eau de telle façon que l'on réalise 3 épreuves simultanées : galactosurie, acide hippurique et diurèse.

L'accord obtenu en confrontant les résultats de cette épreuve et les renseignements de la clinique semble bien montrer qu'il s'agit là d'une méthode intéressante d'exploration fonctionnelle hépatique.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris
CARCOPINO

BIBLIOGRAPHIE

- (1) FRIEDMANN UND TACHAU. — Synthese der Hippursäure in der *Kaninchenleber* *Bioch. Z.* n° 28, 1911, p. 88-103).
- (2) BUNGE UND SCHMIEDEBERG. — Ueber die Bildung des Hippursäure. (*Arch. exp. Path. Pharmac.*, 1876, p. 233-255).
- (3) LACKNER (E.), LAWSON AND MORSE (W.). — Metabolism of hippuric acid. (*Biochem. J.*, n° 12, 1918, p. 184-194).
- (4) KINGSBURY AND SWANSON. — The synthesis and elimination of hippuric acid in nephritis : a new function test. (*Arch. Int. Med.*, n° 28, 1921, p. 220-236).
- (5) SNAPPER UND GRÜNBAUM. — Der Hippursäure — Stoffwechsel bei Nierenkrankheiten. (*Klin. Wschr.*, n° 3, 1924, p. 101-104).
- (6) BRYAN (A.-W.). — Synthesis of hippuric acid in man in hepatic disease. (*J. Clin. Invest.*, n° 2, 1925, p. 1-21).
- (7) QUICK. — Conjugation of benzoic acid in man. (*J. Biol. Chem.*, n° 67, Juin 1931, p. 65-85).
- (8) QUICK (A.-J.). — Synthesis of hippuric acid : New test. (*Am. J. M. Sc.* n° 185, Mai 1933, p. 630-635).

- (9) DUPERIE (R.) DERVILLEE (P.) et DUBARRY. — Recherches sur la valeur clinique d'un nouveau test d'insuffisance hépatique : l'épreuve au benzoate de soude de A.-J. QUICK. (*Gaz. Hedb. des Sciences Méd. de Bordeaux*, 16 février 1936).
- (10) DUPERIE (R.) DERVILLEE (P.) et DUBARRY. — Comptes rendus du Congrès International de l'insuffisance hépatique, 1937, tome II, p. 185.
- (11) FIESSINGER (N.) et MIGNOLI (R.-F.). — (*Revue des maladies du foie*, 1939, n° 5, p. 304-332).
- (12) QUICK (A.-J.). — Clinical value of the test for Hippuric Acid in Cases of Disease of the Liver. (*Arch. int. Med.* (57), p. 544, 1936).
- (13) QUICK (A.-J.). — Clinical value of the test for Hippuric Acid in Cases of Disease of the Liver. (*Arch. int. Med.* (22), p. 1046, 1937).
- (14) VACCARO (P.-E.). — Synthesis of Hippuric Acid. (*Surg. Gynec. and Obst.* (61), p. 36-42, Juillet 1935).
- (15) SNELL AND PLUNKETT. — The hippuric acid test for hepatic function : its relation to other Test in general use. (*Am. J. Digest. Dis. and Nutrit.* (2), p. 716, 1935).
- (16) KOHLSTEADT (K.-G.) AND HELMER (O.-M.). — A study of the hippuric Acid excretion as a test of hepatic function. (*Am. J. Dig. and Nutrit.* (3), 459-466, 1936).
- (17) YARDUMIAN (K.) et ROSENTHAL (P.-J.). — Hippuric Acid elimination as a test for Liver function. (*J. Lab. and Clin. Med.* (22), 1046, 6 Juillet 1937).

- (18) BOYCE (F.-F.) and Mc FETRIDGE (E.-M.). — Studies in Liver Function by the Quick Hippuric Acid test. (*I Biliary and Hepatic Disease Arch. Surg.* (37), 401-426, Septembre 1938).
- (19) BOYCE (F.-F.) and Mc FETRIDGE (E.-M.). — III Variations surgical states. (*Arch. Surg.* (37), 443-455, 6 Septembre 1938).
- (20) QUICK (A.-J.). — Modification of the hippuric acid Test. (*Proc. of the Soc. Exp. Biol. and Medical*, (38), 1938, p. 77).
- (21) THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. — Vol. 112, n° 22, June 3, 1939, p. 2349).
- (22) SHORR (E.)[†] ROBINSON (F.H.) and PAPANICOLAON (G.-N.). — (*The J. of the Am. Med. Assoc.*, Vol. 113, n° 26, December 23, 1939, p. 2313-2316).
- (23) WHITE (F.-W.), DEUTSCH (E.) and MADDOCK (S.). — The comparative value of Serial Hippuric Acid Excretion, Total cholesterol, cholesterol ester and Phospho lipid Tests in Diseases of the liver. (*The Am. J. of Digestive Disease*, Novembre 1939).
- (24) (*The Am. J. of Digestive Diseases*, January 1940).
- (25) CHAMFRAULT. — *Thèse* Bordeaux, 1935.
- (26) BOYCE AND Mc FETRIDGE. — Studies of hepatic function by the Quick hippuric Acid Test in Thyroid Disease. (*Arch. Surg.* 427-442, Septembre 1938).
- (27) ALTHAUSEN et WEVER. — (*J. Clin. Investig.* (16) 257-259, 1937).
- (28) BARTELS AND PERKIN (H.-J.). — Liver function in Hyperthyroidism as Determined by the Hippuric Acid Test. (*New England Journ. Med.* (216), 1051-1060, June 1937).

- (29) BARTELS. — (*Annals of Intern. Medicine Lancaster Pa*, (12) 577-738, Novembre 1938).
- (30) BARTELS. — (*J. of the Am. med. Assoc.*, Vol. 112 n° 22, June 3, 1939, p. 2349).
-

R. FOULON IMPRIMEUR
29, Rue Deparcieux, PARIS XIV^e
